



**University of  
Zurich<sup>UZH</sup>**

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2010

---

## **Stamm- und progenitorzellbasierte Therapieansätze. Aktuelle Entwicklungen zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts und der chronischen ischämischen Kardiomyopathie**

Templin, C ; Lüscher, T F ; Landmesser, U

**Abstract:** Percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary revascularization in conjunction with an optimized pharmacological treatment can reduce adverse left ventricular remodeling and dysfunction in patients with acute myocardial infarction. Despite these modern therapeutic strategies a significant number of these patients continue to develop adverse cardiac remodeling and LV dysfunction which is associated with a poor prognosis. Stem and progenitor cell-based approaches for treatment of acute myocardial infarction and chronic ischemic cardiomyopathy are an interesting direction of current experimental and clinical research. The current review article provides a summary of recent developments of cell-based therapies of ischemic heart disease, including the assessment of the repair and regeneration capacity of different stem and progenitor cell populations. In addition the advantages and disadvantages of different modes of cell application and potential strategies for the improvement of stem and progenitor cell function for their use in cell-based cardiovascular therapies will be described.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-010-3397-0>

Other titles: Stem and progenitor cell-based therapy approaches: current developments on treatment of acute myocardial infarction and chronic ischemic cardiomyopathy

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-42650>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Templin, C; Lüscher, T F; Landmesser, U (2010). Stamm- und progenitorzellbasierte Therapieansätze. Aktuelle Entwicklungen zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts und der chronischen ischämischen Kardiomyopathie. *Herz*, 35(7):445-456.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-010-3397-0>

# **Stamm- und Progenitorzell-basierten Therapieansätzen für den akuten Myokardinfarkt und die chronisch ischämische Kardiomyopathie**

Christian Templin, Thomas F. Lüscher, Ulf Landmesser

Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital und Kardiovaskuläre Forschung, Institut für  
Physiologie, Universität Zürich, Schweiz

## **Korrespondenzanschriften:**

Christian Templin, MD  
Klinik für Kardiologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistr. 100, CH-8091 Zürich  
Telefon: +41 (0)44 255 9585  
Fax: +41 (0)44 255 4401  
E-mail: Christian.Templin@usz.ch

und

Ulf Landmesser, MD  
Klinik für Kardiologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistr. 100, CH-8091 Zürich  
Telefon: +41 (0)44 255 9595  
Fax: +41 (0)44 255 4401  
E-mail: Ulf.Landmesser@usz.ch

Wörter: 5173

## **Zusammenfassung**

Die perkutane koronare Revaskularisation sowie eine optimierte medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten, Betablockern, Aldosteron-Antagonisten und Statinen können bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt das linksventrikuläre (LV) Remodelling und die LV Dysfunktion reduzieren. Trotz dieser modernen Therapiestrategien entwickelt ein nicht unerheblicher Teil dieser Patienten ein ungünstiges kardiales Remodelling, welches mit einer schlechten Prognose einhergeht.

Stamm- und Progenitorzell-basierte Therapieansätze für die Behandlung des akuten Myokardinfarktes und der chronisch ischämischen Kardiomyopathie werden als potentielle neue therapeutische Option im Rahmen des rasch wachsenden Gebiets der regenerativen Medizin intensiv untersucht. Zahlreiche experimentelle Studien konnten eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach intrakardialer Injektion von aus dem Knochenmark isolierten mononukleären Zellen und endothelialen Progenitorzellen nach Myokardinfarkt beobachten. Zudem wurde die Wirkung von mononukleären Knochenmarkszellen bereits an mehr als 1000 Patienten in klinischen Phase-I und -II Studien untersucht. Allerdings ergaben aktuelle klinische randomisierte, kontrollierte Studien bezüglich des therapeutischen Effektes der Zelltherapie unterschiedliche Ergebnisse. Daher erscheint ein besseres Verständnis der Limitationen gegenwärtiger zellbasierter Therapien und der Determinanten für deren Effektivität dringend erforderlich. Interessanterweise ist die Anzahl und Funktion endothelialer Progenitorzellen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder koronarer Herzkrankheit vermindert bzw. beeinträchtigt. Das Verständnis der Mechanismen dieser Dysfunktion endothelialer Progenitorzellen könnte neue Möglichkeiten für eine Optimierung der zellbasierten Therapieansätze eröffnen. Das Transdifferenzierungspotential adulter Stammzellen in Kardiomyozyten ist weit begrenzter als ursprünglich angenommen. Hoffnungen bezüglich einer kardialen Regeneration hingegen werden durch den Einsatz von „Cardiospheres“ und induzierbaren pluripotenten Stammzellen geweckt, welche allerdings noch im experimentellen Stadium sind.

Dieser Übersichtsartikel gibt eine Zusammenfassung der aktuellen Entwicklungen in der Stamm- und Progenitorzell-basierten Therapie bei ischämische Herzerkrankung, einschließlich der Einschätzung der Reparatur- und Regenerationsfähigkeit verschiedener Stamm- und Progenitorzellpopulationen. Darüber hinaus beschreiben wir Vor- und Nachteile der verschiedenen kardialen Applikationsformen der Zellen und mögliche neue Strategien zur Funktionsverbesserung von Stamm- und Progenitorzellen für den Einsatz der zellbasierten kardiovaskulären Therapie.

## **Abstract**

Percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary revascularisation in conjunction with an optimized pharmacological treatment with ACE inhibitors or AT1 antagonists, beta blockers, aldosterone antagonists and statins are used in particular to reduce adverse left ventricular remodelling and dysfunction in patients with acute myocardial infarction. Despite these modern therapeutic strategies, a significant proportion of these patients continues to develop adverse cardiac remodelling and LV dysfunction, that is associated with a poor prognosis.

Cell-based therapies after acute myocardial infarction and in chronic ischemic cardiomyopathy are an interesting direction of current experimental and clinical research as part of the rapidly growing field of regenerative medicine. Numerous experimental studies have observed an improvement of cardiac function after intracardiac injection of isolated bone marrow derived mononuclear or endothelial progenitor cells after myocardial infarction. Furthermore, the effects of mononuclear bone marrow-derived cells have been evaluated in over 1'000 patients enrolled in clinical Phase I and II trials. However, recent randomized controlled clinical trials revealed different results with respect to the effects on cardiac function. Therefore, a better understanding of the limitations of current cell-based therapies and the determinants of their potential efficacy is urgently required. It is worth noting that both the number and function of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk factors and or coronary heart disease are impaired. A better understanding of the underlying mechanisms may provide interesting opportunities to optimize cell-based therapies. The transdifferentiation potential of adult stem cells into cardiomyocytes is likely highly limited, whereas new cardiomyocyte formation may be possible by using "Cardiospheres" or inducible pluripotent stem cells that are still in an experimental phase.

The current review article provides a summary of recent developments of cell-based therapies of ischemic heart disease, including the assessment of the repair and regeneration capacity of different stem and progenitor cell populations. In addition, we describe the

advantages and disadvantages of different modes of cell application and potential strategies for the improvement of stem and progenitor cell function for their use in cell-based cardiovascular therapies.

## Einleitung

Trotz beeindruckender Fortschritte der medikamentösen Therapien und koronarer Revaskularisierungsverfahren wie der perkutanen Koronarintervention und der koronaren Bypass-Operation, gibt es nach wie vor einen grossen Bedarf an neuen Therapieansätzen (1-2). Die gegenwärtigen Behandlungsstrategien zielen weitgehend darauf ab, die Progression der kardialen Dysfunktion zu begrenzen (1, 3-4). Eine Stimulation der vaskulären und kardialen Reparaturmechanismen, wie sie durch Stamm- und Progenitorzellen vermittelt werden, hat sich in den letzten Jahren zu einem wichtigen Schwerpunkt der Herz-Kreislauf-Forschung entwickelt (5).

Experimentelle und erste kleine bis mittelgrosse klinische Studien haben die Machbarkeit und Sicherheit zellbasierter Therapien bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie aufgezeigt (3, 5-6). So wurde die Wirkung unterschiedlicher Zellpopulationen als potenzielle Quellen kardialer Progenitorzellen bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie untersucht. Bisher wurden insbesondere mononukleäre Knochenmarkzellen, verschiedene autologe adulte Stamm- und Progenitorzellen oder aus kardialen Gewebe kultivierte kardiale Progenitorzellen einer präklinischen und klinischen Evaluation unterzogen. Darüber hinaus zeigten erste tierexperimentelle Studien, dass embryonale und induzierbare pluripotente Stammzellen durch ihre Differenzierungsfähigkeit in Gewebe aller drei Keimblätter ein grosses Regenerationspotential für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen (7-8).

Um einen Überblick über aktuelle zellbasierte Therapien für die ischämische Herzerkrankung aufzuzeigen, werden folgende Punkte diskutiert: (1) relevante Stamm- und Progenitorzellpopulationen für die kardiovaskuläre regenerative Medizin, (2) Methoden der kardialen Zellapplikation, (3) aktueller Status der klinischen Studien, (4) Mechanismen der adulten Stamm- und Progenitorzelltherapie, (5) Limitationen gegenwärtiger zellbasierter Therapiestrategien und (6) mögliche zukünftige Entwicklungen zellbasierter Therapien.

## Definitionen von Stamm- und Progenitorzellen

Stammzellen sind als undifferenzierte Zellen definiert, welche die Fähigkeit besitzen, sich sowohl in eine neue Stammzelle (symmetrische Teilung oder Selbstreplikation) oder in eine Stammzelle und eine undifferenzierte Progenitorzelle (asymmetrische Teilung) zu teilen (9-10). Progenitorzellen sind bereits Linien-determinierte Vorläuferzellen, die ihre Fähigkeit zur Selbstreplikation verloren haben und die Differenzierung in eine bestimmte Zellreihe eingeschlagen haben (9-10). Dieses Differenzierungspotenzial ist für die Weiterentwicklung der Zelle besonders wichtig, da nicht jede Stammzelle totipotent ist. Unter Totipotenz wird die Fähigkeit verstanden, Zellen aller drei Keimblätter (Ekto-, Endo-, Mesoderm) bis hin zu einem eigenständigen Organismus hervorzubringen. Als ultimative totipotente Stammzelle wird die befruchtete Eizelle betrachtet (11). Diese Totipotenz bleibt bis zum 8-Zellstadium erhalten. Nachfolgend spricht man von pluripotenten embryonalen Stammzellen, da aus ihnen kein neues Individuum entstehen kann. Ebenfalls pluripotent sind die embryonalen Keim- oder Gonadenzellen. Im Verlauf der Embryogenese verlieren die Stammzellen zunehmend ihr Entwicklungspotenzial, so dass letztendlich die fetalen und adulten Stammzellen entstehen (10). Adulte Stammzellen konnten in zahlreichen Organen bzw. Organsystemen (u.a. Knochenmark und Blut) nachgewiesen werden. Diese verbleiben dort lebenslang und haben die Aufgabe, unterschiedlichste organspezifische Ersatzzellen zu bilden. Man unterscheidet bei den adulten Stammzellen hämatopoetische (HSC), mesenchymale (MSC), „side-population-Zellen“ (SPC) und gewebeständige Stammzellen. Sicherlich ist es auch wichtig darauf hinzuweisen, dass bei der Therapie mit mononukleären Knochenmarkzellen nur ein kleiner Teil der applizierten Zellen tatsächlich Stammzellen sind, insofern spricht man dort heute korrekter Weise von einer Knochenmarkszelltherapie (und nicht einer „reinen“ Stammzelltherapie).



## **Überblick über Stamm- und Progenitorzellpopulationen für die kardiale Zelltherapie**

In den vergangenen zehn Jahren haben kleine und mittelgrosse klinische Studien den Einsatz von Skelettmyoblasten (SkM) (12-13), zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (EPCs) (14-15) und mononukleären Zellpopulationen aus dem Knochenmark (6, 16) für die Behandlung der ischämischen Kardiomyopathie und insbesondere nach akutem Myokardinfarkt untersucht. Darüber hinaus wurden mehrere Progenitor- und Stammzellpopulationen in Tiermodellen analysiert, einschliesslich der hämatopoetischen (17-18) und der mesenchymalen Stammzellen (19), der endothelialen Progenitorzellen (20-22), der kardialen Stammzellen (CSCs) (23-25), der embryonalen (ESCs) (7, 26), der spermatogonialen Stammzellen (SGSC) (27) und der induzierbaren pluripotenten Stammzellen (IPS) (8). Jeder dieser Zelltypen ist charakterisiert durch spezifische Isolations- und Kulturbedingungen, Oberflächenmarker, Transkriptionsfaktoren, exprimierenden Proteinen und der Fähigkeit zur Differenzierung in unterschiedliche Zelltypen (Abbildung 1).

### **Zellen ohne sicheres kardiales Differenzierungspotential**

Stamm- und Progenitorzellen, isoliert aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut oder anderen Geweben, wie dem Fettgewebe wurden bereits in Studien für die zellbasierte Therapie der ischämischen Kardiomyopathie untersucht. Im Gegensatz zu den pluripotenten oder embryonalen Stammzellen, scheint die Transdifferenzierungsfähigkeit der adulten Stammzellen in Kardiomyozyten keine wesentliche Rolle für die Effekte dieser Zellen auf die kardiale Funktion zu spielen. Im Knochenmark befinden sich <0,01% reine Stammzellen (28-29), von denen die hämatopoetischen und mesenchymalen Stammzellen die beiden Hauptfraktionen sind. Isoliert werden können diese Stammzellen durch Knochenmarkpunktion oder aus der peripheren Zirkulation nach Zytokinmobilisation.

*Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen* exprimieren die Zelloberflächenantigene

CD34 und CD133. In einer präklinischen Studie, in welcher humane CD34<sup>+</sup>-Zellen beziehungsweise zirkulierende mononukleäre Zellen in immundefiziente Ratten nach Myokardinfarkt kardial transplantiert wurden, zeigte sich eine signifikant bessere Wirkung der CD34<sup>+</sup> Zellen auf die kardiale Funktion, welches mit einer höheren Kapillardichte und geringeren Fibrosebildung assoziiert war (30). In einer weiteren aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Applikation eines Anti-VEGF Antikörpers den Effekt der Transplantation der humanen CD34<sup>+</sup> positiven Zellen auf die kardiale Funktion im Tiermodell aufhebt, was für eine Bedeutung des pro-angiogenen Effekts dieser Zellen sprechen könnte (30a). Eine klinisch randomisierte Studie mit intramyokardial, transendokardial applizierten autologen CD34<sup>+</sup>-Zellen bei Patienten mit therapieresistenter Angina pectoris zeigte die Machbarkeit und Sicherheit der Therapie (31), eine größere Phase-IIb-Studie rekrutiert aktuell Patienten. Ebenso wurde in einer nicht-randomisierten Studie bei Patienten nach intramyokardialer transepikardialer CD133<sup>+</sup>-Zell-Applikation, welche im Rahmen einer Bypass-Operation in das Infarkttrandgebiet erfolgte, eine signifikant bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach 6 Monaten im Vergleich zu Patienten, die nur eine Bypass-Operation erhalten haben beschrieben (32).

Gelöscht: E
Gelöscht: mit
Gelöscht: n
Gelöscht: zeigte im Vergleich zu
Gelöscht: n
Gelöscht: Knochenmarkzellen
Gelöscht: einem R
Gelöscht: -Infarktmodell
Formatiert: Schriftart: (Standard) Arial, 11 pt, Schriftart für komplexe Schriftzeichen: Arial, 11 pt

*Endotheliale Progenitorzellen* umfassen eine heterogene zirkulierende Zellpopulation, welche wahrscheinlich aus dem Knochenmark stammt (33). Unterschiedliche Typen von EPCs wurden als "frühe" und "späte" EPCs definiert, basierend auf ihrer Differenzierungsfähigkeit aus zirkulierenden mononukleären Zellen in Endothelzellmedium (34). „Frühe“ EPCs fördern wahrscheinlich, hauptsächlich durch parakrine Effekte, endotheliale Reparaturprozesse (21) und Angiogenese (35), während „späte“ EPCs, die in geringerer Zahl vorkommen, zu Endothelzellen differenzieren. Das Differenzierungspotenzial der „frühen“ EPCs in Kardiomyozyten wurde kontrovers diskutiert (36).

EPCs von Patienten mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie zeigen eine verminderte Reendothelialisierungsfähigkeit im murinen Karotis-Verletzungsmodell und

Hinterlauf-Ischämiemodell (21-22, 37). Diese EPC-Dysfunktion deutet auf eine wichtige Limitation der aktuellen Zell-basierten Therapieansätze bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren hin.

*Mesenchymale Stammzellen* sind in adulten Geweben einschliesslich des Knochenmarks und des Fettgewebes (38) vorhanden. Kriterien für deren Charakterisierung wurden kürzlich von einem Positionspapier der Internationalen Gesellschaft für Zelltherapie zusammengefasst und umfassen die Expression der Oberflächenmarker CD105, CD73 und CD90 bei fehlender Expression von CD34, CD45, CD14 oder CD11b, CD19 und CD79alpha oder HLA DR. Ferner haben sie die Fähigkeit sich in vitro in Osteoblasten, Adipozyten und Chondroblasten zu differenzieren (39) (40). MSCs können aus diversen Geweben isoliert und leicht expandiert werden. In tierexperimentellen Studien konnte durch den Einsatz von MSCs eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach Myokardinfarkt (41-43) (19) gezeigt werden. Experimentelle Untersuchungen haben eine Differenzierung von aus dem Fettgewebe isolierten MSCs in Kardiomyozyten und Endothelzell-ähnlichen Zellen in vitro beobachtet (44-45). Allerdings fehlt bisher ein definitiver Beweis einer kompletten Transdifferenzierung. Knochenmark und Fettgewebe werden als eine attraktive Gewebequelle für die Zelltherapie angesehen, auch weil sie in grossen Mengen verfügbar sind.

Andere multipotente Progenitorzellen im Knochenmark werden als „*side-population cells*“ bezeichnet, die sich durch ihre Fähigkeit auszeichnen den Hoechst-33342-Farbstoff auszuschleusen (46).

*Fetale- und Nabelschnurblutzellen* besitzen wegen ihres pränatalen Ursprungs eine grössere Plastizität als adulte Stammzellen. Nabelschnurblut enthält unterschiedliche Progenitorzellpopulationen, einschliesslich HSCs und MSCs, jedoch steht ein definitiver Beweis für ihre Pluripotenz nach in vitro Expansion noch aus. Tierexperimentelle Studien

konnten eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion (47-48) nach Transplantation von Nabelschnurblutzellen nachweisen.

*Skelettmyoblasten* wurden ebenfalls für zellbasierte Therapieverfahren angewendet. Die Transplantation solcher Zellen führt wahrscheinlich über eine Stabilisierung oder Art Gerüstbildung im infarzierten Myokard zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion und begünstigt kardiale Umbauprozesse (12-13). Eine Differenzierung von Skelettmyoblasten in Kardiomyozyten konnte bisher nicht nachgewiesen werden (12). Zudem fehlt diesen Zellen die elektrische Integrität, weswegen sie zu Arrhythmien führen können (49). Ausserdem konnten auch hier keine Langzeiteffekte auf die linksventrikuläre Funktion nachgewiesen werden (49). Eine kleine randomisierte, kontrollierte Studie konnte zeigen, dass durch die intramyokardiale katheterbasierte Transplantation von Skelettmyoblasten die linksventrikuläre Funktion, Lebensqualität und Symptome günstig beeinflusst wurden (50). In der ersten randomisierten Placebo-kontrollierten Studie zur Transplantation von Skelettmyoblasten (MAGIC-Studie) konnte jedoch kein Effekt auf die echokardiographisch ermittelte kardiale Funktion beobachtet werden (49).

### **Zellen mit möglichem kardialen Differenzierungspotential**

*Residente kardiale Stamm- und Progenitorzellen* sind eine relativ seltene Zellpopulation im Myokard, die nach Oberflächenmarkern oder Transkriptionsfaktoren eingeteilt werden können (23, 25, 51). C-kit<sup>+</sup>-Zellen haben die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Pluripotenz und können durch die Differenzierung in myogene und endotheliale Zellen sowie in glatte Gefäßmuskelzellen in vitro dazu beitragen, ischämisch geschädigtes Myokard zu regenerieren (23). Eine zweite Population von Stammzellen, die das kardiale Stammzell-Antigen-1 (Sca-1) exprimieren, können in vitro in Zellen differenziert werden, die kardiale Marker tragen (25). Darüber hinaus können Isl1<sup>+</sup>-Zellen in einen ausgereiften kardialen Phänotyp differenziert werden, die Myozytenmarker exprimieren, einen intakten Calciumzyklus aufweisen und an der Erzeugung von Aktionspotentialen in Co-Kultur-

Experimenten mit neonatalen Kardiomyozyten beteiligt sind (24). Cardiospheren, welche kugelförmige Zellanhäufungen in der Kultur darstellen, können ebenfalls mittels Myokardbiopsie gewonnen werden (52). Diese Zellen können ex vivo expandiert und als potentielle kardialen Stammzellen genutzt werden (53). Experimentelle Studien mit verschiedenen kardialen Stamm- und Progenitorzellen haben unterschiedliche Effekte auf die linksventrikuläre Funktion, Umbauprozesse und Infarktgrösse gezeigt (23, 25, 54). Ein langfristiges Einwandern bzw. Überleben Sca-1<sup>+</sup> kardialer Stammzellen konnte jedoch nicht beobachtet werden. Erste klinische Studien mit kardialen Stammzellen sind bereits begonnen worden (CADUCEUS = CArdiosphere-Derived aUtologous Stem CElls to Reverse ventricUlar dySfunction und SCIPIO = Cardiac Stem Cell Infusion in Patients With Ischemic CardiOmyopathy).

### **Zellen mit kardialem Differenzierungspotential**

*Spermatogoniale Stammzellen* können aus dem Hoden adulter Mäuse generiert werden (55). Es konnte gezeigt werden, dass adulte spermatogoniale Stammzellen unter speziellen Kulturbedingungen die Pluripotenz embryonaler Stammzellen annehmen. Zur Anwendung kommt hierbei die Methode des hängenden Tropfens („hanging drop“), um SGSC zu Kardiomyozyten zu differenzieren und ihre funktionellen Eigenschaften zu charakterisieren. Differenzierte schlagende Kardiomyozyten aus SGSC unterscheiden sich im Vergleich zu Kardiomyozyten aus embryonalen Stammzellen nicht. So exprimieren die aus SGSC differenzierten Kardiomyozyten herzmuskelspezifische L-Typ Ca<sup>2+</sup>-Kanäle, die mit typischen Blockern und Aktivatoren beeinflussbar sind. Die Expression von Connexin-43 an Zell-Zell-Kontakten und die Untersuchung auf funktionelle Gap-Junctions weisen auf einen funktionsfähigen Zellverband in kardial differenzierten Clustern hin (27).

Eine Übertragung der Methode auf menschliches Gewebe würde bedeuten, dass die bisher existierenden ethischen und immunologischen Probleme von humanen embryonalen Stammzellen gelöst wären.

*Embryonale Stammzellen* sind undifferenzierte, pluripotente Zellen aus der inneren Zellmasse der Blastozyste. Sie besitzen ein vielversprechendes Regenerationspotenzial für die Regeneration von Organen (3, 56). Tierexperimentelle Studien in Ischämie-/Reperusionsmodellen zeigten eine verbesserte kardiale Funktion nach Transplantation von undifferenzierten murinen ESCs, welche direkt auf parakrine Effekte zurückzuführen waren (57-58). Zu beachten ist, dass die Transplantation von undifferenzierten murinen ESCs zur Teratombildung (59) führen kann. Dieses Risiko kann durch Vordifferenzierung in kardiale Progenitorzellen reduziert werden. So konnte in post-infarzierten Rattenherzen nach Transplantation von vordifferenzierten Kardiomyozyten die Herzfunktion und das linksventrikuläre Remodeling ohne Teratombildung verbessert werden (26, 60). Dennoch sind weitere Untersuchungen über Tumorentstehung und immunologische Reaktionen sowie genaue Regenerationsfähigkeit erforderlich, um das therapeutische Potenzial von differenzierten ESCs abzugrenzen. Darüber hinaus bestehen erhebliche soziale und ethische Bedenken hinsichtlich der Gewinnung von ESCs, welches den präklinischen und klinischen Einsatz dieser Zellen auch zukünftig einschränken dürfte (61-62).

*Induzierte pluripotente Stammzellen* können durch retrovirale Transduktion von sogenannten "stemness" Transkriptionsfaktoren (63-64) generiert werden. Solche Zellen können für mehrere Monate kultiviert werden und differenzieren in Linien aller drei Keimblätter, einschließlich Herzmuskelzellen mit den elektrophysiologischen Eigenschaften und dem Genexpressionsprofil von Kardiomyozyten, die aus embryonalen Stammzellen generiert wurden (8, 65). Um das Risiko einer Insertionsmutagenese nach Infektion mit retroviralen Vektoren zu verhindern, wurden Techniken etabliert, die virenfreie Ansätze für den Gentransfer (66) enthalten. Darüber hinaus wurden bereits humane IPS durch den Einsatz von „reprogrammierenden“ Proteinen ohne DNA-Vektoren generiert (67). Kürzlich ist über die Generierung von funktionellen Kardiomyozyten aus humanen IPS berichtet worden (68). Die Strategie der Reprogrammierung somatischer Zellen könnte auch genutzt werden, um Patienten-spezifische Stammzellen zu generieren, mit denen spezifische genetische

Mechanismen der Krankheitsentstehung sowie Medikamentenwirkungen erforscht werden können.

## Applikationswege der kardialen Zelltherapie

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Applikationsformen für die kardiale Zelltherapie beschrieben, einschließlich (1) der intravenösen (69), (2) intrakoronaren (70), (3) Katheter-basierten transendokardialen (intramyokardialen) Injektion mit vorherigem elektromechanischen Mapping (71), oder (4) direkten transepikardialen (intramyokardialen) Injektion (72), sowie (5) der retrograden Applikation über den Koronarsinus (73) (Abbildung 2). Jede Applikationsmethode hat ihre eigenen Vor- und Nachteile. Ihr jeweiliger Nutzen ist auch vom verwendeten Zelltyp abhängig.

1. Die am wenigsten invasive Technik ist die **systemische intravenöse Infusion**, bei der Progenitorzellen über eine periphere Vene in die Zirkulation gespritzt werden, die dann über ein gerichtetes „Homing“ (Einwandern) in das geschädigte Myokard ihre Effekte entfalten sollen (74). Der Hauptnachteil dieser Applikationsform ist, dass die Zellen den Lungenkreislauf passieren müssen, wo sie abgefangen werden können, bevor sie die arterielle Zirkulation erreichen (69, 75).

2. Das am häufigsten im klinischen Einsatz verwendete Verfahren ist die **perkutane intrakoronare Zellapplikation**. Mit dieser Technik werden die Zellen über einen „Over the wire“-Ballonkatheter in das Koronargefäß, welches in das ischämische Gebiet führt, injiziert. Der Ballon wird hierbei für einige Minuten aufgeblasen um den Koronarfluss zu stoppen und den Zellen die Möglichkeit zu geben aus dem Gefäß in das Myokard einzuwandern. Eine aktuelle Studie im Schweine-Myokardinfarkt-Modell hat gezeigt, dass eine längere Zeit der Balloninflation nicht erforderlich ist für ein verbessertes Einwandern mononukleärer Knochenmarkszellen in das Infarktareal (76). Für die intrakoronare Injektion von MSCs ist in einem Hunde-Myokardinfarkt-Modell die Induktion von Mikroinfarkten beschrieben worden (77). Ferner konnte in einigen anderen Studien ein vermehrtes Einwandern von MSCs nach perkutaner intrakoronarer Applikation im Vergleich zur intramyokardialen und intravenösen



Injektion beschrieben werden (78) (79). Im Gegensatz dazu steht eine jüngst veröffentlichte Studie mit aus dem Knochenmark gewonnenen mononukleären Zellen, die eine 7-fach höhere Dichte von Zellen im Myokard nach intramyokardialer Applikation und eine 10-fach höhere Dichte von Zellen in der Lunge nach intrakoronarer Applikation in einem Schweinmodell zeigte (80). Die gegensätzlichen Ergebnisse können auf die Verwendung von unterschiedlichen Zellpopulationen zurück zu führen sein. In jedem Fall aber erfordert die intrakoronare Applikation die Transmigration der endothelialen Barriere, während nach intramyokardialer Injektion die Zellen weitgehend direkt in den interstitiellen Raum appliziert werden.

3. **Perkutane transendokardialen intramyokardiale Injektionen** erfolgen durch direkte Injektionen von Zellen in das Myokard mittels perkutaner Katheter mit kleinen Injektionsnadeln. Im Vorfeld der Injektionen werden die ischämischen Gebiete durch ein elektromechanisches Mapping, ebenfalls durch einen perkutan eingeführten Katheter, identifiziert (81). Dieser Ansatz eignet sich wahrscheinlich eher für Patienten, bei denen kein chirurgischer Eingriff geplant ist. In einer experimentellen Studie wurden vermehrt ventrikuläre Tachykardien nach intramyokardialen Applikationen im Vergleich zu intrakoronaren Injektion von Knochenmarkzellen nach Myokardinfarkt beobachtet (82). Die Autoren beschrieben eine homogenere intramyokardiale Verteilung der Knochenmarkzellen und weniger inflammatorische Reaktionen im Vergleich zur intrakoronaren Zellinjektion (82).

4. Bei der **direkten transepikardialen intramyokardialen Injektion** werden die Zellen durch das Epikard in die entsprechenden ischämischen Myokardareale während einer Herzoperationen appliziert. Ein Vorteil dieses Ansatzes ist die Möglichkeit, bestimmte Bereiche des ischämischen Areals und des Narbengewebes unter direkter Visualisierung der Zelltherapie zu zuführen. Im Gegensatz dazu können die Zellen bei der direkten intramyokardialen Injektion schlechter im Myokard diffundieren (83). Eine Anwendung für größere Bereiche erfordert multiple Injektionen.

5. Die **Injektion von Zellen über den Sinus coronarius** wurde ebenfalls als alternative Applikationsform für die kardiale Gen- und Zelltherapie beschrieben. Hierbei wird das Injektionssubstrat entweder retrograd über eine druckregulierende Infusion über die Koronarvenen (84) oder direkt intramyokardial über ein Kathetersystem mit Injektionsnadel und Ultraschallspitze zur zielgerichteten Applikation injiziert (73). Im Gegensatz zu der transendokardialen Injektion erfolgt die transvenöse Applikation parallel zur Ventrikelwand, wobei die Zellen tief in die Muskulatur injiziert werden können. Jedoch können nicht alle Infarktareale mit diesem Kathetersystem erreicht werden und die Positionierung des Injektionskatheters in einer spezifischen Koronarvene ist technisch anspruchsvoll und nicht bei allen Patienten durchführbar.

Insgesamt scheint die am besten geeignete Zellapplikationsmethode von der klinischen Situation (intrakoronare Applikation bei akutem Myokardinfarkt; intramyokardiale Applikation bei der chronisch ischämischen Kardiomyopathie) und dem verwendeten Zelltyp anhängig zu sein.

## Klinische Studien

Weltweit wurden bereits mehr als 1000 Patienten nach akutem Myokardinfarkt in klinischen Studien hinsichtlich einer Therapie mit adulten mononukleären Knochenmarkzellen untersucht. In den Knochenmarkzellen befinden sich sowohl hämatopoetische als auch endotheliale Progenitorzellen, sowie mesenchymale Stammzellen und eine sehr kleine Anzahl von „side population cells“. Gegenwärtig belegen die Daten von vier Meta-Analysen (85-88) die Durchführbarkeit der Therapie mit Knochenmarkzellen in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes, wobei sich bisher keine Bedenken bezüglich der Sicherheit ergeben haben. Bei einer Studie mit isolierten CD133<sup>+</sup>-Zellen wurde eine vermehrte koronare Restenose beobachtet, weshalb diese Form der Zellisolation im Hinblick auf die koronare Gabe sicher nicht optimal ist (89). Insgesamt konnte eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von ca. 3% dokumentiert werden. Ferner zeigte sich eine Reduktion der linksventrikulären Volumina, eine Verringerung der Infarktgrösse und eine Verbesserung der regionalen LV-Funktion (87). Obwohl die beobachteten Funktionsverbesserungen in klinischen Studien hinter den Erwartungen der tierexperimentellen Analysen zurückblieben, muss berücksichtigt werden, dass klinische Zelltherapien zusätzlich zu etablierten medikamentösen Therapien, wie ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten, Betablocker- und Statin-Medikationen, die ebenfalls einen Einfluss auf die LVEF haben, durchgeführt wurden (90). Subgruppenanalysen weisen weiterhin darauf hin, dass Patienten mit grossen Infarkten bzw. schwerer Einschränkung der linksventrikulären Funktion (LVEF <45 %) am meisten von der Zelltherapie profitieren dürften (6, 91-92). Weitere Studien zeigten, dass die Transplantation von Knochenmarkzellen einen Einfluss auf die koronare Flussreserve hat (93) und die Anzahl der injizierten Zellen eine entscheidende Rolle auf die Auswirkungen der LVEF zu haben scheint (88). Bezüglich einer Verringerung kardialer Ereignisse zeigte eine Meta-Analyse bei den mit Knochenmarkzellen behandelten Patienten einen Trend zu einer Verringerung erneuter Myokardinfarkte (88) und in der REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Progenitor Cells And Infarct Remodeling in Acute

Myocardial Infarction) Studie mit 204 Patienten wurde eine signifikante Reduktion von Mortalität, Rehospitalisation wegen Herzinsuffizienz und wiederholten Revaskularisationen beschrieben (94-95). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es auch drei Studien (96-98) gab, die entweder keinen Effekt auf die LVEF oder nur eine vorübergehende Wirkung beobachtet haben, die nicht über die ersten 6 Monate anhielt,. In diesem Zusammenhang wurden unterschiedliche Zellisolutionsprotokolle in den REPAIR-AMI und ASTAMI (Autologous Stem Cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction) Studien verwendet, was einen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit der Zellen haben könnte (99).

Neben den Studien mit mononukleären Knochenmarkzellen gibt es auch Studien mit angereicherten CD34<sup>+</sup> oder CD133<sup>+</sup> hämatopoetischen und endothelialen Progenitorzellen aus dem Knochenmark oder nach Mobilisierung mit dem Zytokin G-CSF (31). Andere Studien verwendeten aus dem Blut isolierte zirkulierende Zellen, die aus mononukleären Zellen nach dreitägiger Kultur in Endothelzellmedium isoliert wurden (14, 100). In weiteren Studien werden gegenwärtig Fettgewebsprogenitorzellen für den Einsatz bei der akuten und chronischen myokardialen Ischämie (APOLLO = A Randomized Clinical Trial of AdiPOse-Derived Stem ceLLs in the Treatment of Patients With ST-Elevation myOcardial Infarction, und PRECISE = A Randomized Clinical Trial of adiPose-deRived stEm & Regenerative Cells In the Treatment of Patients With Non revaScularizable ischEmic Myocardium) (101) und c-kit<sup>+</sup> kardiale Stammzellen bei Patienten mit chronisch ischämischer Kardiomyopathie untersucht.

## **Potentielle Mechanismen der adulten Stamm- und Progenitorzelltherapie für die kardiale Funktion**

Derzeit gibt es noch viele offene Fragen in Bezug auf zugrunde liegende Mechanismen zur kardialen Reparatur von zirkulierenden oder aus dem Knochenmark isolierten Stamm- und Progenitorzellen (3, 5, 102). Während zunächst eine Transdifferenzierung von Knochenmarkstammzellen in Kardiomyozyten postuliert wurde (103), zeigten mehrere spätere Studien, dass in erster Linie parakrine Mechanismen die positiven Effekte auf die LVEF und das kardiale Remodelling vermitteln (18, 104).

Unterstützt wurde dieses Konzept durch die Beobachtung, dass zirkulierende endotheliale Progenitorzellen und aus dem Knochenmark isolierte Stamm- und Progenitorzellen die myokardiale Neovaskularisation und damit die Perfusion bei Patienten nach Myokardinfarkt verbessern können (93). Darüber hinaus haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass Knochenmarkprogenitorzellen (17, 75) und humane endotheliale Progenitorzellen (105) bei Nagetieren mit Myokardinfarkt zur Verbesserung der kardialen Funktion durch Neovaskularisation und Inhibierung von Apoptose beitragen können. Aus früheren Studien ist ebenfalls bekannt, dass ein Wachstum myokardialer Kapillaren eine entscheidende Rolle für die Erhaltung der Herzfunktion (106) spielt. Zusätzlich zur verstärkten Neovaskularisation können die von applizierten Zellen sezernierten parakrinen Faktoren über eine Stimulation ansässiger kardialer Stammzellen die endogene Reparaturkapazität verbessern (107-108). Über parakrine Mechanismen können zusätzlich die kardiale Inflammation, Fibrosebildung und reaktive Hypertrophie beeinflusst werden (109) (Abbildung 1).

Das Konzept primär parakrin vermittelter Effekte adulter Stamm- und Progenitorzelltherapien wird unterstützt durch Studien, die durch die Injektion von konditioniertem Medium, in dem zuvor Stammzellen kultiviert wurden, ebenfalls eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch eine Hemmung der Apoptose gezeigt haben (110). So wurde SFRP2 („secreted frizzled-related protein II“), welches den Wnt („wingless-type MMTV integration site family“) Signalweg und die Expression von antiapoptotischen Genen induziert, als

entscheidender Faktor von AKT-1 („v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1“) überexprimierten MSCs identifiziert (111). In einer eigenen Arbeit konnten wir das Proteom einer hämatopoetischen Progenitorzelllinie identifizieren, die im murinen Ischämie- und Reperusionsmodell sowie im dermalen Wundheilungsmodell modulierende Effekte auf die Geweberegeneration vermittelte. So konnten 95 unterschiedliche Proteine und die Zytokine IL-6 und IL-13 sowie die Chemokine MCP-1, MCP-3, MIP1- $\alpha$  und MIP1- $\beta$  identifiziert werden (112). Darüber hinaus haben andere experimentellen Daten gezeigt, dass Interleukin-10, welches von transplantierten mononukleären Knochenmarkzellen sezerniert wird, einen protektiven Effekt auf Kardiomyozten nach Myokardinfarkt hat (109). Zusätzlich können anderen Zytokine und Wachstumsfaktoren von transplantierten Progenitorzellen wie „vascular endothelial growth factor“, „stromal cell-derived factor“, „angiopoietin 1“, „hepatocyte growth factor“ und „insulin-like growth factor 1“, wichtige parakrine Effekte vermitteln (107-108, 113). Obwohl die direkten Mechanismen der Zelltherapie noch nicht ganz verstanden sind, deutet die Mehrzahl der Studien darauf hin, dass Stamm- und Progenitorzellen positive Effekte auf die kardiale Funktion nach Myokardinfarkt ausüben können.

Interessanterweise scheint die endotheliale NO Synthase eine entscheidende Rolle für die vaskuläre und kardiale Reparaturkapazität der endothelialen Progenitorzellen und Knochenmarkzellen zu spielen (22, 114). Erste Studien mit einer Überexpression der eNOS in den Zellen vor therapeutischer Applikation wurden bereits begonnen.

## **Limitationen aktueller Zell-basierter Therapieansätze**

Trotz einer Vielzahl von klein- bis mittelgrossen Studien zur kardialen Stamm- und Progenitorzelltherapie nach Myokardinfarkt gibt es noch eine Reihe ungelöster Fragen. So existieren keine definitiven Daten über die benötigte Zellzahl und den Funktionszustand der verwendeten Zellen für eine optimale regenerative Wirkung. In bisherigen klinischen Studien könnten die niedrigen Zellzahlen, welche zum Beispiel in der ASTAMI Studie eingesetzt wurden (Anzahl mononukleärer Zellen:  $68 \times 10^6$ , Anzahl CD34<sup>+</sup>-Zellen:  $0,7 \times 10^6$ ) für den ausbleibenden Effekt in Bezug auf LVEF, enddiastolisches Volumen und Infarktgrösse der mit Knochenmarkzellen behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Rolle spielen (115). In der BOOST-Studie (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) hingegen wurden durchschnittlich  $24,6 \times 10^8$  mononukleäre Zellen und  $9,5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen injiziert. Sechs Monate nach Randomisierung konnte eine Zunahme der globalen LVEF von 50,0% auf 56,7% ( $P = 0,0026$ ) dokumentiert werden. Allerdings blieb dieser Unterschied im Langzeitverlauf erhalten, da auch in der Kontrollgruppe eine Verbesserung der LVEF unter medikamentöser Therapie beobachtet wurde (16). Eine Subgruppen-Analyse konnte zeigen, dass die Patienten mit initial schwer reduzierter LVEF möglicherweise dennoch von der Therapie profitieren könnten (91). In der TOPCARE-AMI-Studie (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction) betrug die durchschnittliche Zahl der mononukleären Zellen  $24,5 \times 10^7$  und die Zahl der CD34<sup>+</sup>-Zellen  $7 \times 10^6$  (14). In der mit den Progenitorzellen behandelten Gruppe verbesserte sich die globale LVEF von 51,6% auf 60,1% ( $P = 0,003$ ) (14). Um im klinischen Einsatz bei einem 80 kg schweren Patienten die gleichen Zellzahlen wie sie zum Teil in tierexperimentellen Studien verwendet wurden ( $1 \times 10^7$  cells/25g) einzusetzen, müssten ca.  $32 \times 10^9$  CD34<sup>+</sup>-Zellen transplantiert werden. Dies würde einer Steigerung der bisher eingesetzten Zellmengen um den Faktor von ~3000 entsprechen (14).

Ein weiterer möglicher Grund für die Diskrepanzen zwischen experimentellen und klinischen Studien in Bezug auf die Effekte von Stamm- und Progenitorzellen auf die kardiale Funktion

nach Myokardinfarkt könnte mit der Tatsache zusammenhängen, dass in tierexperimentellen Studien Stamm- und Progenitorzellen von jungen, gesunden Nagern isoliert und im klinischen Einsatz dagegen Zellen von älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit und kardiovaskulären Risikofaktoren gewonnen werden. In eigenen Untersuchungen konnten wir beobachten, dass die vaskuläre und kardiale Reparaturkapazität von zirkulierenden Progenitorzellen von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich zu gesunden Probanden nach Transplantation in einem Kleintiermodell erheblich beeinträchtigt ist (21-22). Ferner konnte eine verminderte Reparaturfähigkeit der zirkulierenden Progenitorzellen von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie nachgewiesen werden.

Eine weitere Limitation der kardialen Zelltherapie ist die niedrige myokardiale Einwanderungsrate der Zellen nach intrakoronarer Applikation und das eingeschränkte Zellüberleben nach intramyokardialen Injektion (12, 116-117). Ebenso ist die Anzahl zirkulierenden Progenitorzellen bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie reduziert (118-119). Da jedoch gerade Patienten mit kardialen Risikofaktoren bzw. Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit Stamm- und Progenitorzellen behandelt werden sollen, werden weitere innovative Ansätze entwickelt werden müssen, um in Zukunft eine optimierte Zelltherapie für Risikopatienten anbieten zu können. Dies beinhaltet die Anwendung von potenteren Zellen mit hohem kardialen Regenerationsvermögen (z.B. induzierbare pluripotente Stammzellen) und Strategien zur Verbesserung des zielgerichteten Einwanderens und Überlebens sowie einer Steigerung der Reparaturkapazität der transplantierten Zellen.



## **Zukünftige Entwicklungen der Zell-basierten Therapie für die koronare Herzerkrankung**

Die Entwicklung von zellbasierten Therapien für ischämische Herzerkrankungen muss sich mehreren praktischen Herausforderungen stellen. So haben mehrere Studien eine reduzierte kardiale und vaskuläre Reparaturkapazität von adulten Stamm- und Progenitorzellen von Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Zellen von gesunden Probanden gezeigt (21-22). Die Mechanismen, welche für die Dysfunktion von Stammzellen verantwortlich sind, werden interessante neue Ansätze liefern, um zellbasierte Therapien zu optimieren. Darüber hinaus werden Strategien entwickelt werden müssen, um das kardiale „Homing“ und „Engraftment“ sowie Differenzierungen von Stamm- und Progenitorzellen und damit die Wirkungen der Zelltherapie zu optimieren (120-123).

Eine interessante Strategie für die Verbesserung der aktuellen zellbasierten Therapieansätze kann die Kombination von Zell- und Gentherapie werden. In diesem Zusammenhang haben wir eine unlimitierte Expansion von hämatopoetischen Progenitorzellen bei fortbestehendem Selbsterneuerungspotential durch Gentransfer von humanem  $\beta$ -Catenin zeigen können (124). Die Applikation von  $\beta$ -catenin-transduzierten Progenitorzellen in einem murinen Ischämie-/Reperusionsmodell kann dosisabhängig die kardiale Funktion verbessern und die Infarktgröße reduzieren (17). Dieser Effekt ist mit einer gesteigerten Angiogenese und reduzierten Apoptose im Infarkttrandgebiet assoziiert. Darüber hinaus zeigen die  $\beta$ -catenin-transduzierten Progenitorzellen eine grössere therapeutische Wirksamkeit als die Kontroll-transduzierten Zellen, was eine additive Wirkung der  $\beta$ -catenin vermittelten Transduktion auf die myokardiale Reparatur vermuten lässt (17). Andere Studien haben spezifische Protein-Expressionen durch ex vivo Modifikationen von Rezeptoren und Molekülen untersucht, welche in parakrinen Signalwegen, „Homing“ und Überleben von Progenitorzellen eingebunden sind. Ferner werden MSCs moduliert, in dem protektive Wachstumsfaktoren wie VEGF (125), Homingrezeptoren (126), Akt, welches in Signalwegen für das Zellüberleben eine Rolle spielt (19) und Hämoxxygenase-1 als Ischämie-protectives Protein

überexprimiert (127). Eine weitere interessante Studie kombinierte eine genetische und pharmakologische Hemmung der Dipeptidylpeptidase IV mit G-CSF-vermittelter Mobilisierung von Stammzellen nach Myokardinfarkt bei Mäusen. Dieser Ansatz führt zu einem verbesserten „Homing“ zirkulierender CXCR4<sup>+</sup> Stammzellen und verbessert die kardiale Funktion und das Überleben (128). Die Vorbehandlung von endothelialen Progenitorzellen mit Statinen und eNOS-Überexpression von PPAR-gamma-Agonisten vor der Applikation verbessert die migratorische, invasive und Neovaskularisationsfähigkeit - Effekte, die vermittelt werden durch die Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (129-130). Ebenso zeigen eigene Ergebnisse, dass durch Vorstimulation endothelialer Progenitorzellen aus diabetischen Patienten mit dem „peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ -agonist“ Rosiglitazon, die Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid und die in vivo endotheliale Reparaturfähigkeit dieser Zellen verbessert wird (22). MicroRNAs wurden kürzlich als unerwartet starke Regulatoren in der kardiovaskulären Biologie, im Gefäßwachstum, der endothelialen NO-Synthase und Stammzelldifferenzierung identifiziert und könnten interessante Angriffspunkte für zukünftige Zell-basierte Therapien sein (131-133) (Abbildung 3).

Induzierbare pluripotente Stammzellen werden seit einigen Jahren als sensationelle Errungenschaften angesehen, da für die Generierung der Zellen keine Embryonen verbraucht werden. Zudem bieten IPS – im Hinblick auf zukünftige Therapieverfahren – im Vergleich zu aus Embryonen stammenden Stammzellen einen wesentlichen Vorteil: Die sich aus den reprogrammierten somatischen Zellen entwickelnden IPS sind spezifisch für den individuellen Patienten, so dass sie nach der Transplantation nicht abgestossen werden (Abbildung 3).

## Schlussfolgerung

Die Verwendung von Stamm- und Progenitorzellen nach akutem Myokardinfarkt oder bei der chronisch ischämischen Kardiomyopathie stellt ein neues Konzept dar, welches darauf abzielt die kardiale Funktion dieser Patienten wieder herzustellen. Hierzu wird auch auf die Beiträge in HERZ-Heft 5 verwiesen, die sich mit allgemeinen Aspekten (Maisch (134) und der gezielten meist chirurgischen Anwendung verschiedener Zellpopulationen der Regenerationstherapie befassen (Bergmann et al (135), Cabotari et al (136), Kaminski et al (137)). Ziel wird es künftig sein, bisherige Therapiestrategien weiterzuentwickeln und zentrale Reparaturprozesse wie Mobilisierung, „Homing“, Überleben und Differenzierung von Stamm- und Progenitorzellen zu optimieren. Ferner müssen parakrine Mechanismen (u.a. Inhibierung von Apoptose, Neoangiogenese) weiter entschlüsselt und neue Ansätze wie die Kombination von Zell- und Gentherapie entwickelt werden. Darüber hinaus werden pluripotente Zelltypen wie die induzierbaren pluripotenten Stammzellen mit dem Potential für eine Differenzierung in kardiovaskuläre Zelllinien interessante neue Einblicke gewähren. Hier befindet sich die Stammzellforschung noch relativ am Anfang, besitzt aber ein interessantes Potential für eine neue Ära der regenerativen Medizin.

## Funding

Die Verfassung des Artikels wurde teilweise unterstützt durch ein Forschungsprogramm des Schweizerischen Nationalfonds: “Sonderprogramm Universitäre Medizin” [Nr. 33CM30-124112/1] sowie den Swiss National Research Foundation Grant 310030-122339.

## References

1. Landmesser U, Drexler H. Chronic heart failure: an overview of conventional treatment versus novel approaches. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Dec;**2**(12):628-38.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;**356**(23):2388-98.
3. Segers VF, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature*. 2008 Feb 21;**451**(7181):937-42.
4. Landmesser U, Wollert KC, Drexler H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodelling. *Cardiovasc Res*. 2009 Feb 15;**81**(3):519-27.
5. Landmesser U. Bone marrow cell therapy after myocardial infarction. What should we select? *Eur Heart J*. 2009 Jun;**30**(11):1310-2.
6. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006 Sep 21;**355**(12):1210-21.
7. van Laake LW, Passier R, Doevendans PA, Mummery CL. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes and cardiac repair in rodents. *Circ Res*. 2008 May 9;**102**(9):1008-10.
8. Nelson TJ, Martinez-Fernandez A, Yamada S, Perez-Terzic C, Ikeda Y, Terzic A. Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. *Circulation*. 2009 Aug 4;**120**(5):408-16.
9. Rao MS. Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem Cells Dev*. 2004 Oct;**13**(5):452-5.
10. Brignier AC, Gewirtz AM. Embryonic and adult stem cell therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;**125**(2 Suppl 2):S336-44.
11. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell*. 1997 Feb 7;**88**(3):287-98.
12. Menasche P. Skeletal myoblasts and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Oct;**45**(4):545-53.
13. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, Bel A, Sarateanu S, Scorsin M, Schwartz K, Bruneval P, Benbunan M, Marolleau JP, Duboc D. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 2;**41**(7):1078-83.
14. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, Grunwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002 Dec 10;**106**(24):3009-17.
15. Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, Biemond BJ, Doevendans PA, van Rossum AC, Tijssen JG, Zijlstra F, Piek JJ. Intracoronary infusion of autologous mononuclear bone marrow cells or peripheral mononuclear blood cells after primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the HEBE trial—a prospective, multicenter, randomized trial. *Am Heart J*. 2006 Sep;**152**(3):434-41.
16. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial

- infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004 Jul 10-16;**364**(9429):141-8.
17. Templin C, Kotlarz D, Faulhaber J, Schnabel S, Grote K, Salguero G, Luchtefeld M, Hiller KH, Jakob P, Naim HY, Schieffer B, Hilfiker-Kleiner D, Landmesser U, Limbourg FP, Drexler H. Ex vivo expanded hematopoietic progenitor cells improve cardiac function after myocardial infarction: role of beta-catenin transduction and cell dose. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Sep;**45**(3):394-403.
18. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JI, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford G, Dowell JD, Williams DA, Field LJ. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. 2004 Apr 8;**428**(6983):664-8.
19. Mangi AA, Noiseux N, Kong D, He H, Rezvani M, Ingwall JS, Dzau VJ. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med*. 2003 Sep;**9**(9):1195-201.
20. Aicher A, Brenner W, Zuhayra M, Badorff C, Massoudi S, Assmus B, Eckey T, Henze E, Zeiher AM, Dimmeler S. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. *Circulation*. 2003 Apr 29;**107**(16):2134-9.
21. Giannotti G, Doerries C, Mocharla P, Mueller M, Bahlmann F, Horvath T, Jiang H, Sorrentino S, Steenken N, Manes C, Marzilli M, Rudolph L, Lüscher T, Drexler H, Landmesser U. Impaired In Vivo Endothelial Repair Capacity of Early Endothelial Progenitor Cells in Prehypertension – Relation to Endothelial Dysfunction. *Hypertension*. 2010;in press.
22. Sorrentino SA, Bahlmann FH, Besler C, Muller M, Schulz S, Kirchhoff N, Doerries C, Horvath T, Limbourg A, Limbourg F, Fliser D, Haller H, Drexler H, Landmesser U. Oxidant stress impairs in vivo reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells from patients with type 2 diabetes mellitus: restoration by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation*. 2007 Jul 10;**116**(2):163-73.
23. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003 Sep 19;**114**(6):763-76.
24. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y, Woodard S, Lin LZ, Cai CL, Lu MM, Reth M, Platoshyn O, Yuan JX, Evans S, Chien KR. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature*. 2005 Feb 10;**433**(7026):647-53.
25. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y, Pocius J, Michael LH, Behringer RR, Garry DJ, Entman ML, Schneider MD. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 14;**100**(21):12313-8.
26. Laflamme MA, Chen KY, Naumova AV, Muskheli V, Fugate JA, Dupras SK, Reinecke H, Xu C, Hassanipour M, Police S, O'Sullivan C, Collins L, Chen Y, Minami E, Gill EA, Ueno S, Yuan C, Gold J, Murry CE. Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nat Biotechnol*. 2007 Sep;**25**(9):1015-24.
27. Guan K, Wagner S, Unsold B, Maier LS, Kaiser D, Hemmerlein B, Nayernia K, Engel W, Hasenfuss G. Generation of functional cardiomyocytes from adult mouse spermatogonial stem cells. *Circ Res*. 2007 Jun 8;**100**(11):1615-25.

28. Abkowitz JL, Catlin SN, McCallie MT, Gutter P. Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals. *Blood*. 2002 Oct 1;**100**(7):2665-7.
29. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res*. 2004 Jul 9;**95**(1):9-20.
30. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, Murayama T, Oyamada A, Silver M, Hulbert C, Gavin M, Hanley A, Ma H, Kearney M, Zak V, Asahara T, Losordo DW. CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation*. 2006 Nov 14;**114**(20):2163-9.
- 30a. Wang J, Zhang S, Rabinovich B, Bidaut L, Soghomonyan S, Alauddin MM, Bankson JA, Shpall E, Willerson JT, Gelovani JG, Yeh ET. Human CD34+ cells in experimental myocardial infarction: long-term survival, sustained functional improvement, and mechanism of action. *Circulation Research*. 2010; **106**(12):1904-11.
31. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, Udelson JE, Veereshwarayya V, Durgin M, Poh KK, Weinstein R, Kearney M, Chaudhry M, Burg A, Eaton L, Heyd L, Thorne T, Shturman L, Hoffmeister P, Story K, Zak V, Dowling D, Traverse JH, Olson RE, Flanagan J, Sodano D, Murayama T, Kawamoto A, Kusano KF, Wollins J, Welt F, Shah P, Soukas P, Asahara T, Henry TD. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation*. 2007 Jun 26;**115**(25):3165-72.
32. Stamm C, Kleine HD, Choi YH, Dunkelmann S, Lauffs JA, Lorenzen B, David A, Liebold A, Nienaber C, Zurakowski D, Freund M, Steinhoff G. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Mar;**133**(3):717-25.
33. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res*. 2004 Aug 20;**95**(4):343-53.
34. Hur J, Yoon CH, Kim HS, Choi JH, Kang HJ, Hwang KK, Oh BH, Lee MM, Park YB. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovascuogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Feb;**24**(2):288-93.
35. Sieveking DP, Buckle A, Celermajer DS, Ng MK. Strikingly different angiogenic properties of endothelial progenitor cell subpopulations: insights from a novel human angiogenesis assay. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 12;**51**(6):660-8.
36. Gruh I, Beilner J, Blomer U, Schmiedl A, Schmidt-Richter I, Kruse ML, Haverich A, Martin U. No evidence of transdifferentiation of human endothelial progenitor cells into cardiomyocytes after coculture with neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*. 2006 Mar 14;**113**(10):1326-34.
37. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, Spiekermann S, Hilfiker-Kleiner D, Templin C, Kotlarz D, Mueller M, Fuchs M, Hornig B, Haller H, Drexler H. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2004 Oct 5;**110**(14):1933-9.
38. Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Sakai T, Jia ZQ. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation*. 1999 Nov 9;**100**(19 Suppl):II247-56.
39. Conget PA, Minguell JJ. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *J Cell Physiol*. 1999 Oct;**181**(1):67-73.

Formatiert: Englisch  
(Großbritannien)

Formatiert: Englisch  
(Großbritannien)

Formatiert: Niederländisch  
(Niederlande)

Gelöscht: ¶

40. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;**8**(4):315-7.
41. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, Sano M, Takahashi T, Hori S, Abe H, Hata J, Umezawa A, Ogawa S. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*. 1999 Mar;**103**(5):697-705.
42. Schuleri KH, Amado LC, Boyle AJ, Centola M, Saliaris AP, Gutman MR, Hatzistergos KE, Oskoue BN, Zimmet JM, Young RG, Heldman AW, Lardo AC, Hare JM. Early improvement in cardiac tissue perfusion due to mesenchymal stem cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 May;**294**(5):H2002-11.
43. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002 Jan 1;**105**(1):93-8.
44. Planat-Benard V, Menard C, Andre M, Puceat M, Perez A, Garcia-Verdugo JM, Penicaud L, Casteilla L. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res*. 2004 Feb 6;**94**(2):223-9.
45. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, Andre M, Nibbelink M, Tamarat R, Clergue M, Manneville C, Saillan-Barreau C, Duriez M, Tedgui A, Levy B, Penicaud L, Casteilla L. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*. 2004 Feb 10;**109**(5):656-63.
46. Challen GA, Little MH. A side order of stem cells: the SP phenotype. *Stem Cells*. 2006 Jan;**24**(1):3-12.
47. Kim BO, Tian H, Prasongsukarn K, Wu J, Angoulvant D, Wnendt S, Muhs A, Spitkovsky D, Li RK. Cell transplantation improves ventricular function after a myocardial infarction: a preclinical study of human unrestricted somatic stem cells in a porcine model. *Circulation*. 2005 Aug 30;**112**(9 Suppl):I96-104.
48. Iwasaki H, Kawamoto A, Willwerth C, Horii M, Oyamada A, Akimaru H, Shibata T, Hirai H, Suehiro S, Wnendt S, Fodor WL, Asahara T. Therapeutic potential of unrestricted somatic stem cells isolated from placental cord blood for cardiac repair post myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Nov;**29**(11):1830-5.
49. Menasche P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, Vilquin JT, Marolleau JP, Seymour B, Larghero J, Lake S, Chatellier G, Solomon S, Desnos M, Hagege AA. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation*. 2008 Mar 4;**117**(9):1189-200.
50. Dib N, Dinsmore J, Lababidi Z, White B, Moravec S, Campbell A, Rosenbaum A, Seyedmadani K, Jaber WA, Rizenhour CS, Diethrich E. One-year follow-up of feasibility and safety of the first U.S., randomized, controlled study using 3-dimensional guided catheter-based delivery of autologous skeletal myoblasts for ischemic cardiomyopathy (CAuSMIC study). *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Jan;**2**(1):9-16.
51. Hierlihy AM, Seale P, Lobe CG, Rudnicki MA, Megeney LA. The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. *FEBS Lett*. 2002 Oct 23;**530**(1-3):239-43.
52. Smith RR, Barile L, Messina E, Marban E. Stem cells in the heart: what's the buzz all about?--Part 1: preclinical considerations. *Heart Rhythm*. 2008 May;**5**(5):749-57.
53. Messina E, De Angelis L, Frati G, Morrone S, Chimenti S, Fiordaliso F, Salio M, Battaglia M, Latronico MV, Coletta M, Vivarelli E, Frati L, Cossu G, Giacomello A. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res*. 2004 Oct 29;**95**(9):911-21.

54. Li Z, Lee A, Huang M, Chun H, Chung J, Chu P, Hoyt G, Yang P, Rosenberg J, Robbins RC, Wu JC. Imaging survival and function of transplanted cardiac resident stem cells. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 7;**53**(14):1229-40.
55. Guan K, Nayernia K, Maier LS, Wagner S, Dressel R, Lee JH, Nolte J, Wolf F, Li M, Engel W, Hasenfuss G. Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature*. 2006 Apr 27;**440**(7088):1199-203.
56. Smith AG. Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;**17**:435-62.
57. Crisostomo PR, Abarbanell AM, Wang M, Lahm T, Wang Y, Meldrum DR. Embryonic stem cells attenuate myocardial dysfunction and inflammation after surgical global ischemia via paracrine actions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Oct;**295**(4):H1726-35.
58. Min JY, Yang Y, Sullivan MF, Ke Q, Converso KL, Chen Y, Morgan JP, Xiao YF. Long-term improvement of cardiac function in rats after infarction by transplantation of embryonic stem cells. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Feb;**125**(2):361-9.
59. Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA, Virag JA, Ware CB, Masino A, Muskheli V, Pabon L, Reinecke H, Murry CE. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *FASEB J*. 2007 May;**21**(7):1345-57.
60. Caspi O, Huber I, Kehat I, Habib M, Arbel G, Gepstein A, Yankelson L, Aronson D, Beyar R, Gepstein L. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial performance in infarcted rat hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;**50**(19):1884-93.
61. Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature*. 2008 May 15;**453**(7193):322-9.
62. Murry CE, Keller G. Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell*. 2008 Feb 22;**132**(4):661-80.
63. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007 Nov 30;**131**(5):861-72.
64. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin, II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007 Dec 21;**318**(5858):1917-20.
65. Mauritz C, Schwanke K, Reppel M, Neef S, Katsirntaki K, Maier LS, Nguemo F, Menke S, Hausteiner M, Hescheler J, Hasenfuss G, Martin U. Generation of functional murine cardiac myocytes from induced pluripotent stem cells. *Circulation*. 2008 Jul 29;**118**(5):507-17.
66. Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science*. 2008 Nov 7;**322**(5903):949-53.
67. Kim D, Kim CH, Moon JI, Chung YG, Chang MY, Han BS, Ko S, Yang E, Cha KY, Lanza R, Kim KS. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell*. 2009 Jun 5;**4**(6):472-6.
68. Zhang J, Wilson GF, Soerens AG, Koonce CH, Yu J, Palecek SP, Thomson JA, Kamp TJ. Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Circ Res*. 2009 Feb 27;**104**(4):e30-41.
69. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, Feinberg MS, Etzion S, Tessone A, Miller L, Guetta E, Zipori D, Kedes LH, Kloner RA, Leor J. Systemic delivery of bone marrow-derived



- mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation*. 2003 Aug 19;**108**(7):863-8.
70. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002 Oct 8;**106**(15):1913-8.
71. Sherman W, Martens TP, Viles-Gonzalez JF, Siminiak T. Catheter-based delivery of cells to the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 Mar;**3 Suppl 1**:S57-64.
72. Perin EC, Lopez J. Methods of stem cell delivery in cardiac diseases. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 Mar;**3 Suppl 1**:S110-3.
73. Thompson CA, Nasser BA, Makower J, Houser S, McGarry M, Lamson T, Pomerantseva I, Chang JY, Gold HK, Vacanti JP, Oesterle SN. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty. A novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;**41**(11):1964-71.
74. Price MJ, Chou CC, Frantzen M, Miyamoto T, Kar S, Lee S, Shah PK, Martin BJ, Lill M, Forrester JS, Chen PS, Makkar RR. Intravenous mesenchymal stem cell therapy early after reperfused acute myocardial infarction improves left ventricular function and alters electrophysiologic properties. *Int J Cardiol*. 2006 Aug 10;**111**(2):231-9.
75. Templin C, Kotlarz D, Marquart F, Faulhaber J, Brendecke V, Schaefer A, Tsikas D, Bonda T, Hilfiker-Kleiner D, Ohl L, Naim HY, Foerster R, Drexler H, Limbourg FP. Transcoronary delivery of bone marrow cells to the infarcted murine myocardium: feasibility, cellular kinetics, and improvement in cardiac function. *Basic Res Cardiol*. 2006 Jul;**101**(4):301-10.
76. Tossios P, Krausgrill B, Schmidt M, Fischer T, Halbach M, Fries JW, Fahnenstich S, Frommolt P, Heppelmann I, Schmidt A, Schomacker K, Fischer JH, Bloch W, Mehlhorn U, Schwinger RH, Muller-Ehmsen J. Role of balloon occlusion for mononuclear bone marrow cell deposition after intracoronary injection in pigs with reperfused myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008 Aug;**29**(15):1911-21.
77. Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, MacDonald KA, Kittleson MD. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet*. 2004 Mar 6;**363**(9411):783-4.
78. Freyman T, Polin G, Osman H, Cray J, Lu M, Cheng L, Palasis M, Wilensky RL. A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006 May;**27**(9):1114-22.
79. Moscoso I, Barallobre J, de Ilarduya OM, Anon P, Fraga M, Calvino R, Aldama G, Domenech N. Analysis of different routes of administration of heterologous 5-azacytidine-treated mesenchymal stem cells in a porcine model of myocardial infarction. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;**41**(6):2273-5.
80. Makela J, Anttila V, Ylitalo K, Takalo R, Lehtonen S, Makikallio T, Niemela E, Dahlbacka S, Tikkanen J, Kiviluoma K, Juvonen T, Lehenkari P. Acute homing of bone marrow-derived mononuclear cells in intramyocardial vs. intracoronary transplantation. *Scand Cardiovasc J*. 2009 Dec;**43**(6):366-73.
81. Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountiukos M, Onderwater EE, Lee CH, Maat AP, Serruys PW. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 17;**42**(12):2063-9.
82. Fukushima S, Varela-Carver A, Coppen SR, Yamahara K, Felkin LE, Lee J, Barton PJ, Terracciano CM, Yacoub MH, Suzuki K. Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model. *Circulation*. 2007 May 1;**115**(17):2254-61.

83. Melo LG, Pachori AS, Kong D, Gneccchi M, Wang K, Pratt RE, Dzau VJ. Gene and cell-based therapies for heart disease. *FASEB J*. 2004 Apr;**18**(6):648-63.
84. Raake P, von Degenfeld G, Hinkel R, Vachenauer R, Sandner T, Beller S, Andrees M, Kupatt C, Schuler G, Boekstegers P. Myocardial gene transfer by selective pressure-regulated retroinfusion of coronary veins: comparison with surgical and percutaneous intramyocardial gene delivery. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1;**44**(5):1124-9.
85. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, Zuba-Surma EK, Al-Mallah M, Dawn B. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007 May 28;**167**(10):989-97.
86. Hristov M, Heussen N, Schober A, Weber C. Intracoronary infusion of autologous bone marrow cells and left ventricular function after acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2006 Jul-Sep;**10**(3):727-33.
87. Lipinski MJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Khianey R, Sheiban I, Bartunek J, Vanderheyden M, Kim HS, Kang HJ, Strauer BE, Vetovec GW. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 30;**50**(18):1761-7.
88. Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, Stanworth SJ, Mathur A, Watt SM. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008 Aug;**29**(15):1807-18.
89. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, Mansour S, De Bruyne B, De Bondt P, Van Haute I, Lootens N, Heyndrickx G, Wijns W. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation*. 2005 Aug 30;**112**(9 Suppl):1178-83.
90. Reffelmann T, Konemann S, Kloner RA. Promise of blood- and bone marrow-derived stem cell transplantation for functional cardiac repair: putting it in perspective with existing therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27;**53**(4):305-8.
91. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, Rager U, Lippolt P, Hahn A, Fichtner S, Schaefer A, Arseniev L, Ganser A, Drexler H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. *Eur Heart J*. 2009 Dec;**30**(24):2978-84.
92. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, Kalantzi M, Herbots L, Sinnaeve P, Dens J, Maertens J, Rademakers F, Dymarkowski S, Gheysens O, Van Cleemput J, Bormans G, Nuyts J, Belmans A, Mortelmans L, Boogaerts M, Van de Werf F. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jan 14;**367**(9505):113-21.
93. Erbs S, Linke A, Schachinger V, Assmus B, Thiele H, Diederich KW, Hoffmann C, Dimmeler S, Tonn T, Hambrecht R, Zeiher AM, Schuler G. Restoration of microvascular function in the infarct-related artery by intracoronary transplantation of bone marrow progenitor cells in patients with acute myocardial infarction: the Doppler Substudy of the Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) trial. *Circulation*. 2007 Jul 24;**116**(4):366-74.
94. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbusch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Werner N, Haase J, Neuzner J, Germing A, Mark B, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J*. 2006 Dec;**27**(23):2775-83.

Formatiert: Englisch  
(Großbritannien)

95. Assmus B, Rolf A, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Tillmanns H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Tonn T, Dimmeler S, Dill T, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;**3**(1):89-96.
96. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, Hecker H, Schaefer A, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation*. 2006 Mar 14;**113**(10):1287-94.
97. Lunde K, Solheim S, Forfang K, Arnesen H, Brinch L, Bjornerheim R, Ragnarsson A, Egeland T, Endresen K, Ilebakk A, Mangschau A, Aakhus S. Anterior myocardial infarction with acute percutaneous coronary intervention and intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: safety, clinical outcome, and serial changes in left ventricular function during 12-months' follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 12;**51**(6):674-6.
98. Tendera M, Wojakowski W, Ruzyllo W, Chojnowska L, Kepka C, Tracz W, Musialek P, Piwowarska W, Nessler J, Buszman P, Grajek S, Breborowicz P, Majka M, Ratajczak MZ. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J*. 2009 Jun;**30**(11):1313-21.
99. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 Mar;**28**(6):766-72.
100. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;**44**(8):1690-9.
101. Sanchez PL, Sanz-Ruiz R, Fernandez-Santos ME, Fernandez-Aviles F. Cultured and freshly isolated adipose tissue-derived cells: fat years for cardiac stem cell therapy. *Eur Heart J*. 2010 Feb;**31**(4):394-7.
102. Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, Craig R, Wen Y, Rapp JA, Kessler J. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA*. 2008 Feb 27;**299**(8):925-36.
103. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001 Apr 5;**410**(6829):701-5.
104. Gneccchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res*. 2008 Nov 21;**103**(11):1204-19.
105. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001 Apr;**7**(4):430-6.
106. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP, VanBruggen N, Bunting S, Ruiz-Lozano P, Gu Y, Nath AK, Huang Y, Hickey R, Dalton N, Peterson KL, Ross J, Jr., Chien KR, Ferrara N. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 8;**98**(10):5780-5.

107. Uemura R, Xu M, Ahmad N, Ashraf M. Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. *Circ Res*. 2006 Jun 9;**98**(11):1414-21.
108. Urbich C, Aicher A, Heeschen C, Dernbach E, Hofmann WK, Zeiher AM, Dimmeler S. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Nov;**39**(5):733-42.
109. Burchfield JS, Iwasaki M, Koyanagi M, Urbich C, Rosenthal N, Zeiher AM, Dimmeler S. Interleukin-10 from transplanted bone marrow mononuclear cells contributes to cardiac protection after myocardial infarction. *Circ Res*. 2008 Jul 18;**103**(2):203-11.
110. Gneccchi M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, Noiseux N, Zhang L, Pratt RE, Ingwall JS, Dzau VJ. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med*. 2005 Apr;**11**(4):367-8.
111. Mirotsov M, Zhang Z, Deb A, Zhang L, Gneccchi M, Noiseux N, Mu H, Pachori A, Dzau V. Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 30;**104**(5):1643-8.
112. Luecke N, Templin C, Muetzelburg MV, Neumann D, Just I, Pich A. Secreted proteome of the murine multipotent hematopoietic progenitor cell line DKmix. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2010 Mar 15;**24**(5):561-70.
113. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res*. 2004 Mar 19;**94**(5):678-85.
114. Yoon CH, Koyanagi M, Iekushi K, Seeger F, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Mechanism of improved cardiac function after bone marrow mononuclear cell therapy: role of cardiovascular lineage commitment. *Circulation*. 2010 May 11;**121**(18):2001-11.
115. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, Endresen K, Ilebakk A, Mangschau A, Fjeld JG, Smith HJ, Taraldsrud E, Groggaard HK, Bjornerheim R, Brekke M, Muller C, Hopp E, Ragnarsson A, Brinchmann JE, Forfang K. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006 Sep 21;**355**(12):1199-209.
116. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Knapp WH, Drexler H. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation*. 2005 May 3;**111**(17):2198-202.
117. Schachinger V, Aicher A, Dobert N, Rover R, Diener J, Fichtlscherer S, Assmus B, Seeger FH, Menzel C, Brenner W, Dimmeler S, Zeiher AM. Pilot trial on determinants of progenitor cell recruitment to the infarcted human myocardium. *Circulation*. 2008 Sep 30;**118**(14):1425-32.
118. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001 Jul 6;**89**(1):E1-7.
119. Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, Nishio I. Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2005 Oct;**23**(10):1831-7.
120. Pons J, Huang Y, Arakawa-Hoyt J, Washko D, Takagawa J, Ye J, Grossman W, Su H. VEGF improves survival of mesenchymal stem cells in infarcted hearts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Nov 14;**376**(2):419-22.

121. Pons J, Huang Y, Takagawa J, Arakawa-Hoyt J, Ye J, Grossman W, Kan YW, Su H. Combining angiogenic gene and stem cell therapies for myocardial infarction. *J Gene Med*. 2009 Sep;**11**(9):743-53.
122. Tang J, Wang J, Yang J, Kong X, Zheng F, Guo L, Zhang L, Huang Y. Mesenchymal stem cells over-expressing SDF-1 promote angiogenesis and improve heart function in experimental myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Oct;**36**(4):644-50.
123. Zhao T, Zhang D, Millard RW, Ashraf M, Wang Y. Stem cell homing and angiomyogenesis in transplanted hearts are enhanced by combined intramyocardial SDF-1 $\alpha$  delivery and endogenous cytokine signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Apr;**296**(4):H976-86.
124. Templin C, Kotlarz D, Rathinam C, Rudolph C, Schatzlein S, Ramireddy K, Rudolph KL, Schlegelberger B, Klein C, Drexler H. Establishment of immortalized multipotent hematopoietic progenitor cell lines by retroviral-mediated gene transfer of beta-catenin. *Exp Hematol*. 2008 Feb;**36**(2):204-15.
125. Yang J, Zhou W, Zheng W, Ma Y, Lin L, Tang T, Liu J, Yu J, Zhou X, Hu J. Effects of myocardial transplantation of marrow mesenchymal stem cells transfected with vascular endothelial growth factor for the improvement of heart function and angiogenesis after myocardial infarction. *Cardiology*. 2007;**107**(1):17-29.
126. Cheng Z, Ou L, Zhou X, Li F, Jia X, Zhang Y, Liu X, Li Y, Ward CA, Melo LG, Kong D. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 gene to infarcted myocardium improves cardiac performance. *Mol Ther*. 2008 Mar;**16**(3):571-9.
127. Tang YL, Tang Y, Zhang YC, Qian K, Shen L, Phillips MI. Improved graft mesenchymal stem cell survival in ischemic heart with a hypoxia-regulated heme oxygenase-1 vector. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 4;**46**(7):1339-50.
128. Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, Mehl U, Brunner S, David R, Fischer R, Krieg L, Hirsch E, Huber B, Nathan P, Israel L, Imhof A, Herbach N, Assmann G, Wanke R, Mueller-Hoecker J, Steinbeck G, Franz WM. Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction. *Cell Stem Cell*. 2009 Apr 3;**4**(4):313-23.
129. Spyridopoulos I, Haendeler J, Urbich C, Brummendorf TH, Oh H, Schneider MD, Zeiher AM, Dimmeler S. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2004 Nov 9;**110**(19):3136-42.
130. Shao H, Tan Y, Eton D, Yang Z, Uberti MG, Li S, Schulick A, Yu H. Statin and stromal cell-derived factor-1 additively promote angiogenesis by enhancement of progenitor cells incorporation into new vessels. *Stem Cells*. 2008 May;**26**(5):1376-84.
131. van Rooij E, Marshall WS, Olson EN. Toward microRNA-based therapeutics for heart disease: the sense in antisense. *Circ Res*. 2008 Oct 24;**103**(9):919-28.
132. Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Pober JS, Sessa WC. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res*. 2007 Apr 27;**100**(8):1164-73.
133. Suarez Y, Sessa WC. MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res*. 2009 Feb 27;**104**(4):442-54.
134. Maisch HERZ Heft 5, 2010 Verlag bitte nachtragen
135. Bergmann HERZ Heft 5, 2010 Verlag bitte nachtragen
136. Cabotari HERZ Heft 5, 2010 Verlag bitte nachtragen
137. Kaminski HERZ Heft 5, 2010 Verlag bitte nachtragen

Formatiert: Englisch  
(Großbritannien)



## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1: Übersicht über Zellsourcen der kardialen Zelltherapie und deren Stamm- und Progenitorzellpopulationen mit mutmaßlichen Effekten auf ischämisches Myokard.** Von Stamm- und Progenitorzellen sezernierte Faktoren führen zu einer Rekrutierung / Aktivierung zirkulierender und residenter Progenitorzellen; ferner induzieren sie Angiogenese und verbessern die Perfusion um das ischämische Myokardareal; wirken antiapoptotisch und führen über eine Verbesserung des Gewebemilieus zu einer geringeren Inflammation und Fibrosebildung mit nachfolgend günstigerem Remodelling und Kontraktilitätssteigerung. Zellen mit kardialen Differenzierungspotential sind sowohl über parakrine Effekte als auch über direkte Transdifferenzierungen an der kardialen Regeneration beteiligt. SkM = Skelettmyoblasten, EPC = endotheliale Progenitorzellen; CD34/CD133 = hämatopoetische Progenitorzellen; BMC-MNC = mononukleäre Knochenmarkzellen, MSC = mesenchymale Stammzellen, ADSC = adipöse Stammzellen, CPC = kardiale Progenitorzellen, SGSC = Spermatogoniale Stammzellen, IPS = induzierbare pluripotente Stammzellen, ESC = embryonale Stammzellen.

**Abbildung 2: Applikationswege der kardialen Zelltherapie.** (1) intravenöse Applikation; (2) intrakoronare Applikation mittels Ballonokklusion nach Revaskularisierung; (3) intramyokardiale transendokardiale Applikation nach elektromechanischem „Mapping“; (4) intramyokardiale transepikardiale Applikation nach Thorakotomie; (5) Retrograde Applikation über den Sinus coronarius.

**Abbildung 3: Zukünftige Entwicklungen der Zell-basierten Therapie für die koronare Herzerkrankung.** Ex vivo Modulationen (z.B. durch die Kombination von Zell- und Gentherapie oder durch microRNA Modulation) von adulten Stamm- und Progenitorzellen könnten interessante Strategien einer zukünftigen Zell-basierten Therapien darstellen. Pluripotente Zelltypen wie die induzierbaren pluripotenten Stammzellen, mit dem Potential

einer Differenzierung in kardiovaskuläre Zelllinien, besitzen ein viel versprechendes Potential für die kardiale Regeneration.